Aus der Universitäts-Kinderklinik Berlin
(Dir. Prof. Bessau)

NITRAT UND NITRIT IM SÄUGLINGSHARN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin
vorgelegt von

Wilhelm Türckheim

Tag der Promotion: 22. April 1936

BERLIN 1936

BUCHDRUCKEREI REINHOLD SAGERDT, BERLIN S 42

42

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: *Prof. Magnus*

Referent: *Prof. Bessau*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Catel und Tunger wiesen in ihrer 1933 erschienenen Arbeit wohl als die ersten darauf hin, daß überraschenderweise im Harn gesunder, lediglich mit nitratfreier Frauenmilch ernährter Säuglinge Nitrat vorkommen kann. Sie halten eine endogene Nitratbildung für das wahrscheinlichste, besonders deshalb, weil sich in zahlreichen Reagenzglasversuchen mit den verschiedensten im Säuglingsdarm vorkommenden Bakterienarten eine Nitrifikationsfähigkeit dieser Bakterien nicht nachweisen ließ.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es in erster Linie, zu untersuchen, ob sich auch in einer weiteren Anzahl von Fällen das Auftreten von Nitrat im Harn von Säuglingen, die nur mit Frauenmilch (oder anderer nitratfreier Nahrung) ernährt worden sind, bestätigen läßt, zweitens, ob der schon mehrfach beschriebene Befund von Nitrit im Cystitisharn sich auch für die Diagnostik der Säuglingspyurie verwenden läßt. Nitrit entsteht als Reduktionsprodukt aus Nitrat im Harn in Gegenwart reduzierender Substanzen. Als reduzierendes Agens sind bei der Pyurie Bakterien, insbesondere Colibazillen, festgestellt. Außerdem ist in einigen Fällen von Dyspepsie und Intoxikation das Verhalten von Nitrat und Nitrit im Stuhl und Urin beobachtet worden.

LITERATUR

Besonders seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts waren Forscher mit der bedeutungsvollen Frage beschäftigt, ob der tierische Organismus imstande sei, Nitratstickstoff zu bilden, d. h. — ähnlich wie gewisse Bodenbakterienarten — den Stickstoff zu oxydieren. Bence Jones fand 1852, daß im Harn Gesunder, der gewöhnlich kein NO_3 enhält, nach Eingabe von Ammoniumsalzen oder Harnstoff Nitrat auftrat. Er schloß daraus, daß der Körper, wie Wasserstoff, Kohlenstoff, Schwefel usw. auch den Stickstoff verbrennen kann.

Schon 1861 wurde dieser Vermutung durch Wulffius widersprochen, der als erster Nitrat im normalen Harn ohne Ammoniakzufuhr fand. Er stellte u. a. auch in Selbstversuchen fest, daß der Salpetergehalt des Harns zwar durch Nitratzufuhr, aber nicht durch Ammoniakeinnahme vermehrt wird.

In der Folgezeit sind die Meinungen über die Stickstoffoxydationsfähigkeit des Körpers sehr wechselnd. Mit Röhmann glauben die meisten späteren Autoren, daß Nitrat im Harn ausschließlich aus dem Nitratgehalt der Nahrung stammt und nicht endogen gebildet werden kann. Jedenfalls erwies sich in Versuchen, die Röhmann 1881 an Hunden und Kaninchen anstellte, daß bei nitrathaltiger Nahrung (Vegetabilien) reichlich NO_3 ausgeschieden wurde, daß aber bei nitratfreier Ernährung (Milch, Weißbrot, Fleisch) auch der Urin völlig nitratfrei war.

Nur Weyl, Citron (1885) und wenige andere halten eine wenigstens teilweise im Organismus (aus NH_3) stattfindende Bildung von Nitrat nicht für unmöglich.

Heute wird im allgemeinen ein Verbrennungsvermögen des Organismus für Stickstoff, eine endogene Nitratbildung, nicht anerkannt. Von neueren Stimmen, die dieser herrschenden Auffassung widersprechen, sind besonders Chassel und Mayerhofer zu nennen. Mayerhofer konnte im Harn tadellos gedeihender Brustkinder niemals Nitrat (oder Nitrit) finden, sah aber NO_3 und auch NO_2 schon bei den geringsten Verdauungsstörungen dieser Kinder auftreten. Er erklärt die Anwesenheit von NO_3 im Harn bei absolut NO_3freier Ernährung (Frauenmilch und andere Milch) mit abnormem Eiweißabbau oder mit direktem Zerfall von Körpereiweiß, er denkt also an eine endogene Nitratbildung.

Frauenmilch gilt als völlig nitratfrei, wie alle quantitativen Analysen ergeben haben. Nur Kohn-Abrest und Kawakibi sind zu einem anderen Resultat gekommen, sie haben

in der Frauenmilch etwa 150 mg N_2O_5 pro Liter,

in der Kuhmilch etwa 80 mg,

im Urin etwa 36 mg,

in menschlichen Organen und gewöhnlichen Nahrungsmitteln keine Nitrate gefunden. Das sind also in der Frauenmilch auffallend große Mengen. Alle anderen Untersuchungen, so auch die von Catel und Tunger angestellten, haben stets völlige Nitratfreiheit der Frauenmilch ergeben.

Nun zur Frage der Nitritbildung im menschlichen Körper. Auch hier liegen schon ziemlich zahlreiche ältere Beobachtungen vor. Allgemein anerkannt ist heute, daß bei längerem Verweilen im Magen Nitrate zu Nitriten reduziert, von der Magen- und Darmschleimhaut resorbiert werden und auch unter Umständen eine tödliche Methämoglobinvergiftung machen können. Auch den Muskeln kommt die Fähigkeit, salpetersaure Salze zu salpetrigsauren zu reduzieren, zu. Wird Salpeter peroral zugeführt, so wird er zum Teil als Nitrit in Harn, Schweiß, Milch und Speichel wiedergefunden.

Die ersten Angaben über Nitritvorkommen im Urin stammen von Schönbein (1864), der Nitrit in nicht ganz frischem, trübem Harn fand. Auch er nahm schon an, daß es aus Nitrat (das wieder aus der Nahrung stammen sollte), und zwar erst im Harn, entstanden sei, besonders unter der Einwirkung von Pilzen.

Aehnliches ergaben auch die Versuche von Röhmann (1881), der dabei auch die Nitritausscheidung im Speichel und Schweiß von Säuglingen nach peroralen Nitratgaben feststellte. Die späteren quantitativen Untersuchungen diese Autors hatten das immer wieder bestätigte Resultat, daß NO_2 im Harn ausschließlich aus NO_3, nicht etwa auch aus Ammoniak durch Oxydation entstehen kann.

Die bakteriologische Aera brachte dann eine Fülle umfangreicher Untersuchungen (u. a. von Petri, Dieudonné, Maaßen, Pelz), bei denen zahlreiche nitritbildende Bakterien entdeckt wurden. Maaßen fand unter 109 untersuchten Bakterienarten 85 Nitritbildner. Als klinisch wichtigste seien genannt: Cholera-, Typhus-, Paratyphus-, Coli-, Proteus-, Diphtheriebazillen. Alle diese Bakterien reduzieren NO_3 zu NO_2 und weiter zu N_2 und NH_3, sie besitzen nicht die Fähigkeit, Nitrat und Nitrit etwa aus Ammoniak zu bilden. Diese Befunde wurden durch die eingangs erwähnten Catel-Tungerschen Untersuchungen bestätigt.

Aus historischen Gründen erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Hypothese Emmerichs, daß die Cholera in ihrer Symptomatik als Nitritvergiftung aufgefaßt werden könne. In vielen Fällen konnte er im Harn Cholerakranker Nitrit nachweisen, im Blutserum aber nie. Er und Cappellani fanden in 6 von 12 Fällen bei Choleraleichen an der Dünndarminnenfläche Nitrit (vergl. meine Befunde bei alimentärer Intoxikation).

Die Untersuchung auf salpetrige Säure im Harn für die Diagnostik der infektiösen Erkrankungen der Harnwege ist in der Urologie seit 1922 (Weltmann) üblich. Ein positiver Befund wird von Weltmann als untrügliches Zeichen für eine Infektion, meist mit Coli-, seltener mit anderen Bakterien, angesehen. Als Ursache des ziemlich häufigen Versagens der Reaktion (negat. Nitritreakt. trotz bestehender Entzündung) wurde schon vom Entdecker und auch von allen späteren Untersuchern (vergl. Chassel, Wildmann, Freudenberg, Machold) zu langes Verweilen des Harns in der Blase angegeben. NO_2 ist dann schon zu N_2 und NH_3 weiter reduziert. Auch zu kurze Verweildauer (noch keine genügende Reduktion) oder zu geringer Nitratgehalt des Urins können ein Versagen der Reaktion bedingen.

Aber auch der positive Befund ist nach Chassels Untersuchungen nicht eindeutig pathologisch. Sie fand bei 152 harngesunden Frauen in 64 Fällen vorübergehende Nitritausscheidung.

In den Lehr- und Handbüchern der Pädiatrie wird die Nitritreaktion zur Pyuriediagnose meist empfohlen, aber auch gleichzeitig auf ihre Mängel hingewiesen.

EIGENE VERSUCHE

In der Methodik habe ich mich im wesentlichen an die von Catel und Tunger gemachten Angaben gehalten. Es wurden zum Nitratnachweis die Diphenylamin- und die Ferrosultatprobe als Tüpfel- und Reagenzglasmethode, die Brucinprobe nur als Tüpfelreaktion angewandt, da sich in Vorversuchen herausgestellt hatte, daß sich mit der Brucinreagenzglasmethode bei nitratfreien Untersuchungsobjekten braune bis schwarze Oxydationsprodukte bildeten.

Zum Nitritnachweis wurden die m-Phenylendiaminreaktion, die Ferrosulfatreaktion und in einigen Fällen eine von Machold angegebene Jodreaktion benutzt.

Zur Kontrolle wurden oftmals mehrere Proben gleichzeitig verwendet, in den meisten Fällen begnügte ich mit aber mit der Diphenylamin- und der Phenylendiaminreaktion.

A. NO_3nachweis:

1. Diphenylaminreaktion:
   Reagenz: 0,1 g Diphenylamin $(C_6H_5)_2$ NH in 20 ccm conc. H_2SO_4 gelöst, dazu 5 ccm H_2O (s. Riesenfeld).
   a) Reagenzglasmethode: 1 ccm Diph.lösg. mit der Untersuchungslös. überschichten: blauer Ring bei NO_3anwesenheit.
   b) Tüpfelmethode: auf eine Tüpfelplatte (mehrfach ausgehöhlte Porzellanplatte) ½ ccm Diph.lösg.; dazu 1 Tropfen Probelösg.: blauer Ring (s. Feigl).
2. Brucinreaktion:
   Reagenz: 0,02 g Brucin (Alkaloid) in 100 ccm conc. H_2SO_4 gelöst.
   Einige Tropfen dieser Lösung werden auf eine Tüpfelplatte gebracht, dazu 1 Tropfen Probelösung: erst Rot-, dann Gelbfärbung bei Nitratanwesenheit (s. Feigl).
   Diese Reaktion wird von NO_2 (in conc. H_2SO_4) nicht gegeben (s. Treadwell).
3. Ferrosulfatreaktion:
   a) Reagenzglasmethode:
      Reagenz: 0,5 g Fe SO_4. 7 H_2O in 2 ccm kaltem H_2O gelöst (s. Riesenfeld).

Zu 2 ccm dieser konzentrierten Ferrosulfatlösung wenige Tropfen Probelösung, vorsichtiges Unterschichten mit 3 ccm conc. H_2SO_4: brauner Ring an der Berührungsstelle der Lösungen.

b) Tüpfelmethode (s. Feigl):
Zu einem kleinen Eisenvitriolkriställchen 1 Tropfen Probelösung, dazu von der Seite 1 Tropfen conc. H_2SO_4 fließen lassen: brauner Ring.

B. NO_2nachweis:

1. m-Phenylendiaminreaktion:
Reagenz: 0,1 g m-Phenylendiamin in 20 ccm Wasser gelöst und eben mit H_2SO_4 angesäuert (s. Rüsberg).

Untersuchungslösung mit dieser Lösung versetzen: Braunfärbung selbst bei Spuren von HNO_2.

2. Ferrosulfatreaktion (s. Riesenfeld S. 306):
Kalte konzentrierte Ferrosulfatlösung wird mit Essigsäure angesäuert und mit der Probelösung überschichtet: brauner Ring.

NO_2 gibt die Reaktion auch beim Ansäuern mit Essigsäure, während sie HNO_3 nur auf Zugabe von conc. H_2SO_4 gibt; diese Reaktion auf HNO_2 ist nach Riesenfeld charakteristisch.

3. Jodreaktion (s. Machold u. Rüsberg):
Reagentien:

a) 5 fach mit H_2O verdünnte conc. HCL;

b) JK-Lösg. (ein kleines Körnchen in etwa 5 ccm H_2O gelöst;
c) Chloroform.

Es werden 5 bis 8 ccm Harn mit 1 ccm verd. HCl versetzt, dazu 4 Tropfen einer etwa 2% wäss. KJlösg. gefügt, und das bei Nitritanwesenheit freiwerdende Jod mit Chloroform (kleinfingerhoch am Reagenzglasboden) ausgeschüttelt: Rosafärbung. Die Reaktion ist nach den Angaben Macholds praktisch ohne Fehlerquellen, sie beruht auf dem Freiwerden von Jod aus seinen Salzen durch HNO_2, das seinerseits aus seinen Salzen durch HCl freigemacht wird:

$3\ KJ + 2\ HNO_2 + 2\ HCl = 2\ KCl + 2\ H_2O + NO + J_2$.
Diese Probe empfiehlt Machold als Vereinfachung der alten Grießschen Reaktion.

Die Diphenylaminreaktion beruht auf der Entstehung blaugefärbter Oxydationsprodukte des Diphenylamins durch HNO_3; jedoch ist diese Reaktion nicht spezifisch, sie wird u. a. auch von Ferrisalzen, H_2O_2, Chromaten, Chloraten, Molybdaten gegeben, wie ich

mich durch Prüfung dieser Stoffe überzeugen konnte. Das Vorkommen dieser Substanzen im menschlichen Urin ist aber sehr unwahrscheinlich. 2- und 3-wertiges Eisen konnte ich in Urinen, die die Diphenylaminreaktion gaben, mit mehreren der üblichen Proben auf Eisen nicht finden (vergl. u. a. auch die Arbeit von Lintzel, 1931). Ebenso spricht das von mir im Reagenzglas beobachtete Auftreten von NO_2 (s. Tab. 6 u. 7) einige Tage nach NO_3-zusatz zum Urin dafür, daß es sich auch in vivo um NO_3 und NO_2 handelt. Denn eine gleichartige Veränderung zweier Stoffe, die auch sonst gleiche Reaktionen geben, steigert natürlich die Wahrscheinlichkeit der Identität dieser beiden Stoffe.

Die Ferrosulfatreaktionen auf NO_3 und NO_2 (Unterscheidung s. oben) beruhen auf der Bildung von Dinitrosoferrosulfat ($Fe[NO]_2$) SO_4, das sich in Wasser mit brauner Farbe löst.

Mit diesen Methoden habe ich nun in einer ersten Versuchsreihe (Fall 1—11) mit Frauenmilch oder mit anderen vorher auf Nitrat- und Nitritfreiheit untersuchten Gemischen ernährte Säuglinge untersucht, die keinerlei Störungen von Seiten des Darms oder der Harnwege aufwiesen, zweitens Säuglinge mit Cystitis (Fall 12-17), drittens solche mit Dyspepsie (Fall 18—20), viertens 2 Fälle von alimentärer Intoxikation (Fall 21—22) und einen Mischfall von Intoxikation mit Cystitis (Fall 23). Außer diesen nach klinischen Gesichtspunkten vorgenommenen Untersuchungen wurden auch Urine mit oder ohne Colizusatz über längere Zeit stehen gelassen und dann auf Nitrat und Nitrit geprüft, um zeitlich bedingte Veränderungen festzustellen.

Fast ausnahmslos wurden gleichzeitig die gesamte zugeführte Nahrung, sowie Stuhl und Urin auf NO_3 und NO_2 untersucht. Der Urin wurde in Kölbchen, die mit dest. Wasser gereinigt waren, aufgefangen, beim Stuhl wurde meist durch Anhängen eines Urinkölbchens die Vermischung mit Urin zu verhindern gesucht, sämtliche Nahrungen wurden in mit Aqu. dest. gereinigten Flaschen verabfolgt, die Ammen mußten Brust und Hände vor der Milchabspritzung sorgfältig mit Aqu. dest. abwaschen. Allerdings zeigte sich in häufigen Kontrolluntersuchungen, daß diese Vorsichtsmaßnahmen wohl etwas übertrieben waren, denn auch bei der mit Leitungswasser gesäuberten Brust, ja sogar völlig ungereinigter Brust war die Milch stets nitrat- und nitritfrei.

Sämtliche Reagentien sowie die als Eiweißfällungsmittel gebrauchte 20% Trichloressigsäure, Leitungs- und destilliertes Wasser, alle gebrauchten Medikamente, Milchsäure, Ringerlösung, Traubenzuckerlösung, Milchzucker, Cardiazol, Lobelin, Icoral, Kamillentee, schwarzer Tee, Cebiontabletten (= Vit. C), Saccharin, 1% Natr. lactic., sowie an seltener gebrauchten Nahrungen 20% Reisschleim

mit 10% Frauenmilch, Vollmilchreisschleim, Halbmilch, kurz alle verwendeten Nahrungen, wurden in sehr häufigen Untersuchungen stets frei von Nitrat und Nitrit gefunden. Von einigen Ausnahmen wird später gesprochen.

Mehrere Untersucher fanden im Gegensatz zu diesen Untersuchungen Nitrat im Tee. Das beruht offenbar auf einem Unterschied im Leitungswasser; ebensowenig wie im schwarzen und Kamillentee war im Berliner Leitungswasser und im destill. Wasser bei sehr häufigen Kontrollen Nitrat enthalten.

Es muß zunächst noch hervorgehoben werden, daß nicht immer völlige Uebereinstimmung im Ausfall der einzelnen Reaktionen beobachtet wurde, auch insofern, als bald die eine bald die andere von zwei verglichenen Proben einen stärkeren Ausschlag gab. Das läßt sich vielleicht durch eine verschieden starke Zunahme der Farbintensitätskurven mit steigender Nitratkonzentration erklären, indem unterhalb des Kurvenschnittpunkts das eine Reagenz, oberhalb das andere stärker getönt ist. So fällt z. B. auf, daß bei ziemlich starker Diphenylaminreaktion die Brucinreaktion schwächer (Fälle 9 u. 20), bei schwächerer Diphenylaminreaktion die Brucinprobe stärker als die andere erscheint (Fälle 11 u. 16). Daß trotzdem eine kalorimetrische Schätzung sehr wohl möglich ist, ergeben zahlreiche Kontrolluntersuchungen mit verschiedenen Nitrat- und Nitritkonzentrationen.

Von 15 absolut nitratfrei ernährten Säuglingen, deren Protokolle zunächst besprochen werden sollen, bekamen 10 (Fälle 4—9, 12, 19, 20, 23) während der ganzen Untersuchungszeit, z. T. seit der Geburt, nur Frauenmilch (bei einigen Fällen außerdem Tee und nitratfreie Medikamente), 4 (Fälle 13, 15, 16, 17) künstliche Nahrung oder Zwiemilch, 1 während des größten Teils der Untersuchung nur Frauenmilch, nach einem Intervall nur n.N. (eine neue Säuglingsnahrung) (Fall 11).

Von den 11 Brustkindern waren 6 (Fälle 4—7, 9, 11) absolut infektfrei, 2 hatten außerhalb des Verdauungstraktus Infekte (Fall 8 Vulvovaginitis und Pharyngitis, Fall 12 eine Colipyurie), 3 hatten Verdauungsstörungen (Dyspepsie, bzw. aliment. Intoxikation, Fälle 19, 20, 23). In fast allen Fällen ergab sich eine deutliche Nitratreaktion, und zwar war bei 35 Einzeluntersuchungen die Nitratreaktion 31 mal positiv, 4 mal negativ (ganz schwach positive und zweifelhafte Befunde sind dabei außeracht gelassen).

Will man nun, um zu sehen, ob sich etwa bei einzelnen Infekten unterschiedliche Reaktionsstärken untereinander oder gegenüber gesunden Säuglingen ergeben, diese Zahlen weiter analysieren, so zeigt sich zunächst, daß bei demselben Kinde die Reaktion an den einzelnen

Tagen Schwankungen unterworfen ist, für die sich eine Gesetzmäßigkeit nicht hat finden lassen. Bald ist die Nitratprobe negativ, bald schwach, bald mittelstark. Jedoch heben sich, von sporadischen, starken Reaktionen abgesehen, 5 Fälle heraus, bei denen die Reaktion dauernd sehr stark war, erstens ein gesundes Brustkind (Fall 9), das bei 5 maliger Untersuchung innerhalb von 15 Tagen stets sehr große Nitratmengen ausschied, zweitens ein künstlich ernährtes Kind mit Pyurie (Fall 13) und drittens 3 Frauenmilchkinder mit Verdauungsstörungen: 2 Fälle von Dyspepsie (19 u. 20) und ein Säugling mit mittelschwerer Intoxikation (Fall 23); im Fall 19 wurden trotz weitfortgeschrittener Besserung im Allgemeinbefinden und in der Stuhlbeschaffenheit bei siebenmaliger Untersuchung innerhalb von 11 Tagen stets sehr große Nitratmengen gefunden, ebenso im Fall 20 (über die gleichzeitige Nitritausscheidung s. weiter unten).

Eine ganz unverhältnismäßig starke Reaktion wies das Kind mit Intoxikation auf (Fall 23). Derartige Mengen von Nitrat wurden sonst nur noch bei Nitratzufuhr (z. B. Brühgries und Gemüse im Fall 14) beobachtet.

Gerade diese 5 zuletzt besprochenen Fälle lassen wohl kaum eine andere Deutung als die einer endogenen, innerhalb des Stoffwechsels sich vollziehenden Nitratbildung zu, denn es ist erstens eine Nitratzufuhr völlig ausgeschlossen, zweitens haben alle bisher von anderer Seite gemachten bakteriologischen Untersuchungen über die Nitrifikationsfähigkeit der im Tierkörper vorkommenden Bakterien ein eindeutig negatives Resultat gehabt.

Diese Ergebnisse decken sich insofern mit denen von Mayerhofer, als auch er bei verdauungsgestörten Brustkindern Nitrat auftreten sah; andererseits fand er es aber nie bei gesunden Kindern.

Es läßt sich nun wohl soviel sagen, daß bei Verdauungsstörungen ganz unabhängig von ihrer Schwere oder dem Stadium der Erkrankung viel Nitrat ausgeschieden wird, daß man aber nicht umgekehrt aus einer starken Nitratreaktion auf eine Verdauungsstörung schließen darf (Fälle 9 u. 13).

Aehnlich liegen die Dinge bei den künstlich, aber nitratfrei ernährten Säuglingen. In 5 Fällen (13, 15, 16, 17 u. 11, die beiden letzten Untersuchungstage) war die Nitratreaktion 21 mal positiv, 1 mal negativ; im ganzen (Brustkinder + künstlich ernährte) also bei 57 Untersuchungen 52 mal deutlich positiv und nur 5 mal negativ. Es ist also auffallend, wie häufig Nitrat im Urin zu finden ist.

Ein nennenswerter Unterschied im Verhalten der Reaktion bei Kindern mit und ohne Infekt, bei natürlich oder künstlich ernährten Kindern hat sich nicht ergeben. Irgendwelche Schlüsse kann man aus der Reaktion bisher nicht ziehen.

Zu den genannten Fällen kommen noch 2 weitere nur mit Frauenmilch ernährte Frühgeburten hinzu, deren Protokolle darum nicht mitgeteilt worden sind, weil, wie sich nachträglich herausstellte, die im Laboratorium zur Eiweißfällung in der Milch benutzte Trichloressigsäure mit NO_3 verunreinigt war. Es ist aber wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß die verfütterte Milch, wie sonst stets, nitratfrei gewesen ist. In beiden Fällen war bei je sechsmaliger Untersuchung an verschiedenen Tagen während eines Zeitraums von 3 bzw. 4 Wochen die Nitratreaktion im Harn stets mittelstark, in einem Fall, bei dem gleichzeitig eine Otitis media bestand, zeitweise sogar sehr stark (an diesen Tagen hatte das Kind vorübergehend dünne schlechte Stühle, bakteriol. waren im Stuhl reichlich Colibazillen vorhanden).

Wie oben schon einmal kurz erwähnt wurde, sind bei Nitratzufuhr (Fall 14) meist auch große Nitratmengen im Urin zu finden. Daß das aber nicht immer der Fall ist, zeigen z. B. die negativen Nitratreaktionen am 18. 11. 34 in Fall 14 bei Zufuhr von nitrathaltigem Brühgries und Gemüse, auch Fall 1 und die Untersuchung am 17. 1. 35 in Fall 10, bei dem 2 Tage nach Beginn der Eumydrinkur (Nitrat des Methylatropins) noch kein Nitrat im Urin zu finden war. Ob man dabei an eine infolge des Pylorospasmus eintretende verzögerte Resorption und Ausscheidung denken muß, lasse ich dahingestellt.

Im Stuhle fand sich außer in je 1 Untersuchung in Fall 6 und 9, die aber sicher durch Verunreinigung mit Urin zu erklären sind, niemals Nitrat oder Nitrit, eine Tatsache, die z. B. in Fällen von Verdauungsstörungen bei der hierbei bestehenden schnellen Darmpassage auch gegen eine Nitratbildung innerhalb des Darmkanals (etwa doch durch bakt. Einwirkung) spricht.

Wir kommen nun zur Besprechung der Untersuchungen über das Nitritvorkommen im Urin. Hierfür interessieren besonders 7 Fälle von sicherer Colipyurie. Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, die gleich besprochen werden sollen, ist bei Säuglingen ohne Pyurie niemals Nitrit beobachtet worden.

Bei den 7 untersuchten Kindern mit Pyurie (Fälle 12—17, 23) war im Harn von 2 Kindern die Nitritprobe stets positiv (Fälle 12 und 23), in 2 Fällen bei allerdings nur wenigen Untersuchungen stets negativ (Fälle 13 und 17), dreimal (Fälle 14, 15, 16) wechselndes Verhalten.

Im ganzen war die Reaktion bei 37 Einzeluntersuchungen 22 mal positiv, 15 mal negativ.

Die beiden Fälle (13 und 17), bei denen die Reaktion immer negativ ausfiel, waren während der Untersuchungsperiode in ihrem klinischen und bakteriologischen Befund schon wesentlich gebessert. Die Pyurie bestand bei einem Säugling schon 2½, bei dem andern 1½ Monate. Daß Schwere und Stadium der Erkrankung aber nicht immer ausschlaggebend sein kann, lehrt z. B. Fall 16: Eine ebenfalls

schon gebesserte, mindestens seit 3 Monaten bestehende Colipyurie, wobei die Nitritprobe bei siebenmaliger Untersuchung innerhalb von 20 Tagen 6 mal ziemlich stark positiv, nur 1 mal negativ war. Fall 12, eine hochfieberhafte Pyurie, bei reiner Frauenmilchernährung entstanden und behandelt, Nitrit in allen 5 Untersuchungen deutlich, z. T. stark positiv.

Fall 23, schwere Colipyurie, bei gleichzeiig bestehender Intoxikation: Nitrit stark positiv.

In den Fällen 14 und 15 bei 10 (bzw. 8) maliger Untersuchung innerhalb eines Zeitraums von 4 (bzw. 3) Wochen wechselndes Verhalten, in etwa der Hälfte der Untersuchungen positiv, in der anderen Hälfte negativ, dies z. B. auch in Fall 14 mehrmals trotz reichlichen Nitratgehalts der Nahrung und des Urins.

Es sind nun, wie schon angedeutet wurde, bei 2 Kindern ohne Pyurie (Fälle 11 und 20) ebenfalls zeitweise positive Nitritreaktionen im Harn aufgetreten. Bei beiden waren aber die Harnwege nicht völlig frei von entzündlichen Erscheinungen. Es bestand — in Fall 11 wenigstens zeitweise angedeutet — eine Albuminurie und auch ein Sedimentbefund, zeitweise waren Bakterien im frischen Sediment zu erkennen.

Interessanterweise trat in Fall 11 bei einem anfangs nitritfreien Urin beim Stehenlassen an der Luft am 7. Tage eine deutliche Nitritreaktion auf (vergl. Tab. 6, 11 a). 8 Tage später waren dann auch im frischgelassenen Urin Spuren von Nitrit zu finden. Es sei auch noch darauf hingewiesen, daß im Fall 11 das erste Auftreten von Nitrit im frischen Urin zeitlich mit dem Uebergang von Frauenmilchernährung zu künstlicher Nahrung zusammenfällt. Ob dem eine ursächliche Bedeutung zukommt, vermag ich nicht zu entscheiden.

Es scheint also so, als ob eine positive Nitritreaktion schon bei ganz geringen Irritationserscheinungen der Harnwege vorkommen kann. Wegen ihres sehr häufigen Versagens aber, dessen Ursachen wir im konkreten Fall gar nicht überblicken können, wird sie in der Pyuriediagnostik der Säuglinge wohl kaum größere Bedeutung erlangen können. Mit Sicherheit läßt sich sagen, daß Nitrit im Urin ausschließlich mit Frauenmilch ernährter Säuglinge vorkommen kann (Fall 12). Ein Parallelgehen der Stärke der Nitritreaktion mit der Schwere oder dem Stadium der Pyurie ist nicht zu erkennen.

Von der Annahme ausgehend, daß die Symptome der alimentären Intoxikation auf einer Hochwanderung der Colibazillen im Darm und Vergiftung des Organismus mit Coligiften beruhen, ist nun in 2 Fällen (21 und 22) postmortal der Inhalt des oberen Jejunums und des Colon descendens, in einem weiteren Fall (23) der Stuhl (und

Urin) auf Nitrat und Nitrit untersucht worden (Colibakt. ante mort. im Mageninhalt, posmort. im Herzblut vorhanden). In allen 3 Fällen negatives Ergebnis (vergl. die Arbeiten Emmerichs über die Cholera als Nitritvergiftung), dabei in Fall 23 im Urin außerordentlich viel NO_3 und NO_2.

Die in Tab. 6 zusammengefaßte Untersuchungsreihe gibt einen Ueberblick über das Verhalten von NO_3 und NO_2, wenn man den Urin kürzere oder längere Zeit an der Luft stehen läßt. Es läßt sich dabei deutlich verfolgen, wie meist etwa am 3. oder 4. Tage (bisw. auch erst nach längerer Zeit) eine anfänglich positive Nitrat- oder Nitritreaktion völlig verschwunden ist.

In einem Fall (11 a), auf den oben schon hingewiesen wurde, trat in einem anfänglich nitritfreien Urin bei Nitratanwesenheit nach einigen Tagen Nitrit auf. Offenbar brauchten bei der, wie oben geschildert, nur sehr geringen Harninfektion, die Bakterien sehr lange Zeit, um meßbare Mengen Nitrit zu bilden. Dieser Befund ergänzt die eben mitgeteilten in glücklicher Weise, denn man kann m. E. daraus erkennen, wie NO_3 allmählich über NO_1 zu N_2 und NH_3 reduziert wird; da nun N_2 und NH_3 als leicht flüchtige Gase dauernd aus dem reagierenden Gemisch abgehen, wird sich der Vorgang allmählich bis zum völligen Verschwinden des NO_3 und NO_2 fortsetzen. Wie schnell eine sogar äußerst starke Nitratreaktion fast verschwinden kann, zeigt deutlich der Fall 20 a.

Daß übrigens die Reduktion des NO_2 zu N_2 nicht nur durch Bakterien, sondern auch durch Harnstoff und andere organische Stoffe bewirkt werden kann, ist bekannt. Harnstoff reagiert mit NO_2 nach der Gleichung

$$CO < \begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix} + 2HNO_2 = 2N_2 + CO_2 + 3H_2O$$

Um nun zu sehen, ob die Reduktion zu NO_2 tatsächlich durch Bakterien bewirkt wird (wenigstens in ausschlaggebender Weise), gab ich 5 Urinen die verschiedensten Zusätze (s. Tab. 7): NO_3, Coli, Nährboden (zur Kontrolle der etwa mit Nährboden verunreinigten Colizusätze) und Kombinationen mit NO_3. In allen Fällen zeigte sich bei den Urinen mit NO_3zugaben (ganz gleich, welche Zusätze sonst noch dazu kamen) eine starke NO_2reaktion, und zwar manchmal anscheinend in Abhängigkeit von der Stärke der NO_3reaktion. Offensichtlich sind also in diesen Urinen Stoffe mit großem Reduktionsvermögen vorhanden gewesen. Ob diese nun bakterieller Art waren, versuchte ich dadurch zu klären, daß ich in 3 Fällen (s. A_7, C_7, D_7) den Urin nach NO_3zusatz ganz kurz aufkochte, so daß Harnstoff und andere organische Stoffe wohl kaum zerstört sein

dürften, und ihn dann steril verschlossen aufbewahrte. Nach 5 Tagen war in keinem Falle auch nur eine Spur Nitrit zu finden, trotz starker Nitratreaktion. Eine bakterielle Ursache der Nitritentstehung steht also wohl fest.

Niemals zeigte sich bei den Urinen mit Coli-, aber ohne Nitratzusatz ein Nitratbildungsvermögen der Colibakterien aus den vorhandenen organischen Bestandteilen.

Zusammenfassung

Es wurde in mehreren Untersuchungen von Säuglingsurinen gezeigt, daß diese sehr häufig trotz absolut nitratfreier Ernährung deutlich meßbare Mengen von Nitrat enthalten können. Ihre Herkunft ist unbekannt, am wahrscheinlichsten ist eine im Organismus stattfindende Stickstoffoxydation. Große Nitratmengen können bei Verdauungsstörungen (Dyspepsie, alimentäre Intoxikation), aber auch bei gesunden Säuglingen und solchen mit anderen Erkrankungen vorkommen.

Nitrit im Urin wurde nur in Fällen von Colipyurie und in zwei Fällen mit leichter Infektion der Harnwege gefunden. Da Nitrit aber auch in mehreren Fällen von sicherer Pyurie vermißt wurde, kommt dieser Reaktion praktisch-klinisch keine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Im Darminhalt von zwei an Intoxikation gestorbenen Säuglingen wurde post mortem weder Nitrat noch Nitrit gefunden.

Für Anregung und Unterstützung bei der Arbeit bin ich Herrn Prof. Bessau und Herrn Prof. Schönfeld zu großem Danke verpflichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bence Jones, Liebigs Annalen, Bd. 82, 1852, S. 368
2. Bessau, Monatsschr. f. Kinderh., Bd. 31, 1926, S. 442
3. Catel und Tunger: Ueber das Vorkommen von Nitrat (und Nitrit) im Harn junger Säuglinge bei ausschließlicher Frauenmilchernährung (Jahrbuch für Kinderh., Heft 5/6, 1933)
4. Chassel, Dissert. Hamburg 1926
5. Dieudonné, Arbeiten aus d. Reichsgesundheitsamt, Bd. 18
6. Emmerich, Die Cholera asiat. eine durch die Cholerabazillen hervorgerufene Nitritvergiftung. Münch. med. Woch. 1893, 1911, S. 942
7. Feer, Lehrb. d. Kind. (10. Aufl. 1930, S. 431)
8. Feigl, qualitat. Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen (Leipzig 1931)
9. Freudenberg, Ein Phänomen in bakterienhalt. Urinen (Mon. f. Kind., Bd. 31, S. 441, 1926)
10. Frisch und Zuckerkandl, Handbuch der Urologie, Bd. I
11. Grieß, Berichte d. dtsch. chem. Ges. zu Berlin, Bd. 11, S. 624; Bd. 12, S. 427
12. Grieß, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 10, S. 92; Bd. 17, S. 369; Bd. 18, S. 597 (1879)
13. Hoppe Seyler-Thierfelder, Physiolog. u. path. chem. Anal. (9. Aufl. 1924. S. 682 und 683)
14. Ilosvay, Bulletin de la société chimique de Paris (3 sev.) 2, S. 347
15. Ilosvay, Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. 33, S. 222
16. Kleinschmidt, Zur Bakteriolog. d. Säuglingharns, Jahrb. f. Kind., Bd. 94, S. 77
17. Kohn-Abrest und Kawakibi, referiert in den Ber. über die ges. Physiol., 38, 1927, 490
18. Lewin, Gifte und Vergiftungen (4. Ausg. 1929, S. 156 und 157)
19. Lintzel, Ergebn. d. Physiol., 1931, 844
20. Lunckewicz, Ztbl. f. Bakt. u. Paras., Bd. 16, S. 945, 1894
21. Lunge, Zeitschr. f. angew. Chem. 1889, S. 666
22. Maaßen, Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt, Bd. 18
23. Machold, Harninfektion und Nitritnachweis im Harn (Med.Klin. Nr. 33, 1934, S. 1097
24. Mayerhofer, Erg. d. inn. Med., 12, 1913, S. 553, S. 578—580
25. Meyer Gottlieb, Exper. Pharmak., 8. Aufl. 1933, S. 248 und S. 504
26. Neubauer, Huppert, Analyse des Harns
27. Petri, Arb. aus dem Reichsgesundheitsamt, Bd. 6, 1890, S. 1
28. Petri, Ztbl. f. Bakt. u. Parasitenkd., Bd. 5, 1889
29. Pfaundler-Schloßmann, Handb. d. Kind. (4. Aufl. 1931, Bd. IV, S. 148 u. 170
30. Poulsson, Lehrb. d. Pharm., 9. Aufl. 1930, S. 202
31. Preuße u. Tiemann, Ber. d. dtsch. chem. Ges. zu Berlin, Bd. 11, S. 627
32. Riesenfeld, anorgan.-chem. Prakt., 6. Aufl. 1925, S. 57 und 306
33. Röhmann, Hoppe-Seylers, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, 1881, S. 94 u. 235
34. Rüsberg, Einführung in die analyt. Chem., Leipzig 1920
35. Schönbein, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 92, 1864, S. 152 und 156
36. Treadwell, Lehrb. d. analyt. Chem. (14. Aufl. 1930)
37. Weltmann, Ueber eine einfache Reaktion zum Nachweis infiz. Harnwege, W. Klin. Woch. 1922, S. 688
38. Weltmann u. Haslinger, Die Nitritreaktion im Harn als Indikator der Harninfektion, Ztschr. f. urol. Chir., 18, 1925
39. Wengraf, Mtsschr. f. Kinderh. Bd. 31, 1926, 442
40. Weyl u. Weyl-Citron, Ueber die Nitrate des Tier- und Pflanzenkörpers, Virchows Archiv f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 96, 1884, S. 462, und Bd. 101, 1885, S. 175
41. Weyl, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 36, 1885, S. 456
42. Wildmann, Arch. f. Kind. Bd. 75
43. Wulffius, Dissert. Dorpat, 1861

Urin

kt.	Eigensch.	Sacch.	Alb.	NH_3	NO_3 Diph.	NO_3 Ferr.	NO_3 (Tüpfel) Diph.	NO_3 (Tüpfel) Bruc.	NO_3 (Tüpfel) Ferr.	NO_2 Phen.	NO_2 Ferr.	K J
	o. B.		—		—							
	o. B.		—		—							
urin. ulg.	o. B.		—		+	+						
	o. B.	—	—		—	(=/+)					—	
	o. B.	—	—		—	(+)					—	
	o. B.	—	—		—	(=/+)					—	
rin.	o. B.	—	—		—	(=/+)					—	
prot.	o. B.	—	—		—	—					—	
	o. B.	—	—		—	+	+		(=/+)		—	
	o. B.	—	—	+			+++			—		
	o. B.	—	—	+	—		—			—		
	o. B.	—	—	+	+		—					
	o. B.	—	—	+			—			—		
rin. 5. 10.	trüb	—	—	+	+		+			—		
	trüb	—	—	+	—		+					
	trüb	—	—	+			+			—		
isteril	klar, schwach alkal.	—	—	+			+			—		
	klar, schwach alkal.	—	—	+	—							

Urin

t.	Eigensch.	Sacch.	Alb.	NH_3	NO_3 Diph.	NO_3 Ferr.	NO_3 (Tüpfel) Diph.	Bruc.	Ferr.	NO_2 Phen.	Ferr.	K J
	o. B.	—	—	+			+++			—		
	o. B.	—	—	+			+++			—		
	o. B.	—		+		+	+++			—	—	
	o. B.	—	—	+		+	++ ++			—	—	
	o. B.	—	—	+		—	+++	+		—	—	
	trüb alkal.	(+) (—)	opalesc	+			—			—		
	fast klar alkal.	—	—	+			+++			—		
	o. B.	—	—	+			Spur			—		
	o. B.	—	—	+			Spur			—		
	o. B.	—	(+) (—)	+		+	++			—	—	—
	o. B.	—	—	+		Spur	+			—	—	
				+		+	++	+++		—	Spur	
	fast klar stark sauer	—	opalesc	+			+			+		
n	trüb	—	+	++		+	+		—	(+)	—	
	trüb	—	+	+++	+	+	(+)		—	(+)	—	
	trüb	—	+	+++	+	+	+		(+)	++	—	
	trüb	—	(+) (—)	+++	++		++		—	+		
n	trüb	—	+	+++	++		+++		+	++		
n l	leicht getrübt	—	—	+			++			—		
ii- eril	trüb	—	(+) (—)	+			+++			—		—
	leicht getrübt	—	(+) (—)	+			+++			—		

Urin

Eigensch.	Sacch.	Alb.	NH_3	NO_3 Diph.	NO_3 Ferr.	NO_3 (Tüpfel) Diph.	NO_3 (Tüpfel) Bruc.	NO_3 (Tüpfel) Ferr.	NO_2 Phen.	NO_2 Ferr.	NO_2 K J
schwach getrübt	—	++	+			—			(+)		
fast klar, alkal.	—	+	+			(+)			—		
trüb, alkal.	—	—	+			+++			—		
trüb, sauer	—	+	+			+++			—		
trüb, sauer	—	(+)	+			++ ++			—		
trüb, sauer	—	(+)	+			++ ++			—		
trüb, sauer	—	(+)	+			+++			++		
trüb, sauer	—	+	+			+++ +++			+		
trüb, alkal.	—	+	+			+++ +++			++		++
trüb, alkal.	—	+	+			+++ +++			++		+
leicht trüb sauer	—	(+) (—)	+			+			—		
leicht trüb sauer	—	—	+			+			—		
klar sauer	—	—	+			(+) (—)			—		
klar sauer	—	—	+			+			(+)		
trüb, sauer	—	—	+			+			(+) (—)		
fast klar, sauer	—	—	+			—			—		
trüb, sauer	—	—	+			+			+		
trüb, sauer	—	(+)	+			+			+		

Urin

	Eigensch.	Sacch.	Alb.	NH_3	NO_3 Diph.	NO_3 Ferr.	NO_3 (Tüpfel) Diph.	Bruc.	Ferr.	NO_2 Phen.	Ferr.	K J
;.	trüb, sauer	—	—	+			+++			++		
4. 9.10.	trüb, sauer	—	—	+			++			++		Spur
oli+ 12. - +	trüb, sauer	—	opal.	+			+++			+		+
1.35.	trüb,sauer	—	opal.	+			+			+		
22., 11.,	trüb, sauer	—	—	+	++	++	+	++	++	++	+	Spur
						+	Spur	++		+	+	
	leicht trüb sauer	—	—	+			++			—		
n. 4 — +	trüb schwach sauer		Spur	+		—	+	+		—	—	
	stark getrübt stark sauer	—	+	+			++			—		
n	o. B.		—		+	+				—	—	
teus												
	klar, alkal.	—	—	+			+++			—		
	klar, alkal.	—	—	+			+++			—		
	klar,alkal.	—	—	+			+++			—		
	klar, sauer	—	—	+			++ ++			—		
	klar, sauer	—	—	+	+		+++			—		
	klar, sauer	—	—	+	+		++			—		
	klar, sauer	—	—	+			++ ++			—		

Urin

Eigensch.	Sacch.	Alb.	NH_3	NO_3		NO_3 (Tüpfel)			NO_2		
				Diph.	Ferr.	Diph.	Bruc.	Ferr.	Phen.	Ferr.	K J
trüb, alkal.	—	+	+		—	+++ +++	+		+++	+	
			+		—	+++	+		—	Spur	
trüb, alkal.	—	+	+			+++			—		

Urin

Bakt.	Eigensch.	Sacch.	Alb.	NH_3	NO_3		NO_3 (Tüpfel)			NO_2		
					Diph.	Ferr.	Diph.	Bruc.	Ferr.	Phen.	Ferr.	K J
steril aufgef. Urin: 25. 10. Coli +	trüb neutral	—	—	+			+++ +++			+++		
ster. aufg. 31. 10. Coli +++	trüb sauer	+	(+)	+			+++ +++			+		

6. 2. 35. mit Nitrat, Colireinkulturen bezw. Endonährboden (frisch, beschickt. Es wurden stets gleiche Nitratmengen beigegeben.

usatz

n

. 2. 35 NO_3 zugesetzt, im sterilen Reagenzglas kurz aufgekocht und Zimmertemp. aufbewahrt

sung bei längerem Stehen

—|–), NO_2 freier (Phen. —) Urin einige Minuten nach NO_3 Zusatz

en Tabellen gebrauchten Abkürzungen

iche Säuglingsnahrung

n

Lebenslauf

Ich, Friedrich *Wilhelm* Ludwig *Türckheim*, wurde am 3. 8. 1907 als Sohn des prakt. Arztes Dr. Wilhelm Türckheim in Berlin geboren. Ich besuchte das Kaiserin Augusta-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg und bestand dort die Reifeprüfung Ostern 1926. Auf der Techn. Hochschule Charlottenburg studierte ich zunächst ein Semester Maschinenbau, sodann auf der Universität Berlin Medizin bis zur Vorprüfung Ostern 1929, ein Semester auf der Universität München, dann wieder in Berlin bis zum medizinischen Staatsexamen am 24. 5. 1933. Das praktische Jahr absolvierte ich in der Universitätskinderklinik der Charité, Berlin. Die Approbation als Arzt erlangte ich am 1. Juli 1934. Darauf war ich bis zum 28. 2. 1935 Assistent an der Kinderklinik der Charité Berlin, seit dem 1. 3. 1935 bin ich Assistent am physiologisch-chemischen Institut der Universität Leipzig.

Wilhelm Türckheim